Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Vergleichende Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt von Glukokortikoiden nach rectaler und oraler Applikation

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Hela D. Reiche
aus Nürnberg

1964

1965 № 83

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. G. Theissing

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 3. März 1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Sonderdruck aus:

»ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG«
»DRUG RESEARCH«

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 15, 64—69 (1965)

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen;
Direktor: Professor Dr. med. N. Henning

Vergleichende Untersuchungen über den eosinopenischen Effekt antiphlogistisch wirksamer Substanzen

Von L. Zicha, D. Bergner und H. D. Reiche

Die Prüfung von Glucocorticoiden mit Hilfe des Eosinophilentestes hatte bereits im Rahmen früherer Untersuchungen [38, 39, 40, 42, 62, 63, 71, 81, 116, 117] gezeigt, daß vergleichende Aussagen über die Wirksamkeit verschiedener Prednisolon- und Dexamethasonester mit raschem Wirkungseintritt und kurzer Wirkungsdauer möglich sind, sofern die Testgruppen jeweils mindestens aus 10 Versuchspersonen bestehen. Obgleich die Regulation der Eosinophilen von mehreren Faktoren abhängt [2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 18, 19, 26, 32, 33, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 48, 49, 50, 51, 56, 57, 58, 64, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 79, 82, 83, 84, 85, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105], ist offenbar der glucocorticoidbedingte eosinopenische Effekt, ähnlich wie die Permeabilitätswirkung dieser Steroide, spezifisch. Die Prüfung einer größeren Reihe verschiedener Prednisolon- und Dexamethasonester hatte allerdings gezeigt, daß eine signifikante Abnahme der Eosinophilenzahlen im wesentlichen nur nach Verabreichung bestimmter Ester, wie etwa der Na-Hemisuccinate, der Phosphate, der Piperidinoacetate, des Na-Diglykolats oder des Tetrahydrophthalats zustande kommt [116]. Dagegen führt die Anwendung einer im. Injektion von Depotestern und insbesondere die intraartikuläre Anwendung der gleichen Ester im allgemeinen

zu keinem signifikanten eosinopenischen Effekt. Dies beruht einerseits darauf, daß nur relativ geringe Mengen dieser Depotester jeweils in den Kreislauf gelangen, andererseits auch auf anderen, den Eosinophilenstoffwechsel beeinflussenden Regulationsmechanismen.

Als Ergänzung zu den tierexperimentellen Prüfungsverfahren des antiphlogistischen Effektes oder etwa des von uns zur Glucocorticoidtestung erstmalig beschriebenen Histamin-, Serotonin- und Acetylcholin-Antagonismus am Modellbeispiel des Meerschweinchenasthmas [113—116], gibt jedoch auch der Eosinophilentest trotz der Einfachheit seiner Handhabung und des geringen materiellen Aufwandes wichtige Hinweise auf gewisse pharmakodynamische Eigenschaften von Glucorticoiden. So konnte die unterschiedliche Resorptionsfähigkeit des gleichen Esters bei wechselnder Applikationsweise, aber auch die unterschiedliche Aufnahme verschiedener Ester aus dem Gewebe wahrscheinlich gemacht werden. Es gelang ferner im Rahmen dieser Versuche der Nachweis, daß die Resorption von Glucocorticoidestern über die Dickdarmschleimhaut bei gesunden Versuchspersonen wesentlich größer ist als man zuerst angenommen hatte [116, 117]. Die Resorptionsfähigkeit sowie die Resorptionsgeschwindigkeiten verschiedener Ester verhalten sich im übrigen bei der rectalen Infusion ähnlich wie bei parenteraler Injektion der gleichen Verbindungen. Auffallenderweise wurden — unabhängig von der Wasserlöslichkeit — die Ester mit Soforteffekt und sehr kurzer Wirkungsdauer am raschesten resorbiert. Wichtige Anhaltspunkte hierfür ließen sich bereits an Hand des einfachen Eosinophilentestes gewinnen. Mit Hilfe komplizierter chromatographischer Verfahren wurden die Befunde erhärtet [106, 117].

Es blieb nun zu prüfen, inwieweit unterschiedliche Dosen, z. B. von Prednison, bei rectaler Applikation auch zu unterschiedlichen eosinopenischen Reaktionen führen. Außerdem blieb zu klären, inwieweit die Kombinationstherapie von Glucocorticoiden mit anderen antiphlogistischen Substanzen, etwa dem Nicotinsäureamidophenyldimethylpyrazolon oder anabolen Hormonen in unterschiedlichen Dosen die durch Glucocorticoide bedingte Eosinopenie zu beeinflussen vermag. Diese Frage war insofern von Interesse, als

1. für eine Reihe von Pyrazolon-Derivaten ein Wirkungsmechanismus über das Hypophysen-Nebennierenrinden-System diskutiert wird.
2. eine Verzögerung des Abbaus im Ring A durch Präparate der Pyrazolonreihe beschrieben ist, und

3. Intermediärstoffwechseleffekte der Glucocorticoide gleichzeitige hohe Gaben anaboler Hormone ausgeglichen werden können. Schließlich sollten die mit hohen intraartikulären Prednisolon-trimethylacetat-Dosen erzielten Resultate an Patienten mit Gelenkarthrosen, Periarthritis humeroscapularis usw. den Ergebnissen einer Behandlung mit hohen Dosen von 6-α-Methylprednisolonacetat gegenübergestellt werden.

Methodik

Die Zählung der eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut erfolgte in der Fuchs-Rosenthal-Kammer [110, vgl. auch Testverfahren 93, 94, 95]. Die Kontrollen der Eosinophilen fanden jeweils nüchtern um 7.30 Uhr morgens statt, sowie 4, 8 und 24 h nach der Applikation des Medikamentes. Bei Depotpräparaten sowie

Tab. 1

Chem. Bezeichnung	Handelsname und Firma	Anwendung
Nicotinsäureamidophenyldimethylpyrazolon + Prednison	Nicopred®-Supp. (Trommsdorff, Aachen)	rectal
Nicotinsäureamidophenyldimethylpyrazolon + Prednison	Nicopred®-Drag. (Trommsdorff, Aachen)	oral
Prednison	Prednison-Supp. (Trommsdorff, Aachen)	rectal
Prednison + 4-Hydroxy-17α-methyltestosteron	FI 5940 (Farmitalia, Freiburg)	oral
4-Mono-isopropylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon(5) + 4-n-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-dioxopyrazolidin	Tomanol® BYK Gulden, Konstanz)	im.
Histamin + γ-Globulin. hum.	Histadestal® (Krugmann + Co., Hamburg)	iv.
6-α-Methylprednisolon-Na-hemisuccinat	Urbason® solubile (Hoechst AG, Frankfurt)	iv.
6-α-Methylprednisolon-acetat	Urbason®-Kristall-suspension (Hoechst AG, Frankfurt)	intra-artikulär
Dexamethason	Millicorten® (Ciba, Wehr/Baden)	oral
Dexamethason-natriumorthophosphorsäure	Fortecortin®-Mono-Ampullen (Merck AG, Darmstadt)	iv.
Prednisolon-Na-hemisuccinat	Solu-Decortin H® (Merck AG, Darmstadt)	iv.
Prednisolon	Decortin® (Merck AG, Darmstadt)	oral
Dexamethason-hemisulfat-natrium	Dexa-Scheroson® (Schering AG, Berlin)	iv.
ACTH	Acethropan® (Hoechst AG, Frankfurt)	iv.

im Ablauf einer Behandlung mit Glucocorticoiden wurden außerdem in täglichen Abständen die eosinophilen Granulocyten morgens nüchtern untersucht. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet, wobei als Signifikanz ein P von weniger als 0,05 angenommen wurde.

Ergebnisse

Die rectale Applikation von einem Suppositorium Nicopred mit 400 mg Nicopyron® und 1,5 mg Prednison führte zu keinem signifikanten Abfall der Eosinophilen. Ebenso reichten die gleichen Mengen bei oraler Applikation nicht aus, um einen deutlichen Eosinophilenabfall hervorzurufen.

10 mg Prednison als Suppositorium bedingten eine Abnahme der Eosinophilenmittelwerte von 241,9 Eos./mm³ auf 130,8 Eos./mm³ innerhalb von 4 h, sowie auf 154 Eos./mm³ nach 8 h. Obwohl mit zwei Ausnahmen in sämtlichen Fällen ein deutlicher Eosinophilensturz zustande kam, ergab sich bei der Berechung noch keine Signifikanz. Dagegen führte die Anwendung von 30 mg Prednison als Suppositorium zu einer erheblichen Verminderung der Eosinophilenzahlen im peripheren Blut, wobei das Minimum nach 8 h ermittelt werden konnte (vgl. Abb. 1). Es fiel auf, daß unabhängig von der Erkrankung sämtliche untersuchten Fälle eine deutliche Abnahme der eosinophilen Leukocyten gezeigt haben. Auch eine Patientin mit einer Colitis hatte einen deutlichen Eosinophilensturz von einem Ausgangswert von 189 Eos./mm³ auf 16 Eos./mm³ nach 8 h.

Die Anwendung von 3 Tabletten einer Kombination von Prednison und einem Anabolicum (FI 5940) wobei insgesamt 15 mg Prednison und 30 mg 4-Hydroxy-17-α-methyltestosteron eingenommen wurden, führt in jedem Fall zu einem deutlichen Eosinophilensturz bereits innerhalb von 4 h. Die Eosinopilen-Mittelwerte nahmen hierbei von einem Ausgangswert von 276,6 Eos./mm³ auf 76,6 Eos./mm³ nach 4, bzw. 78,7 Eos./mm³ nach 8 h ab.

Histaglobin in einer Dosierung von einer Ampulle sc. sowie Tomanol (eine Ampulle im.) führten zu keiner signifikanten Änderung der Eosinophilenzahlen im peripheren Blut.

Die intraartikuläre Injektion von je 80 mg 6-α-Methylprednisolonacetat (Urbason-Kristallsuspension) führte jeweils zu einer kurzfristigen eosinopenischen Reaktion (Abb. 2). Die Ausgangswerte waren relativ bald, d. h. nach 2—3 Tagen, wieder erreicht. Die eosinopenische Reaktion ließ nach mehrmaliger Applikation im Abstand von einer Woche in vereinzelten Fällen nach, und der Wiederanstieg der Eosinophilen erfolgte auch rascher als nach

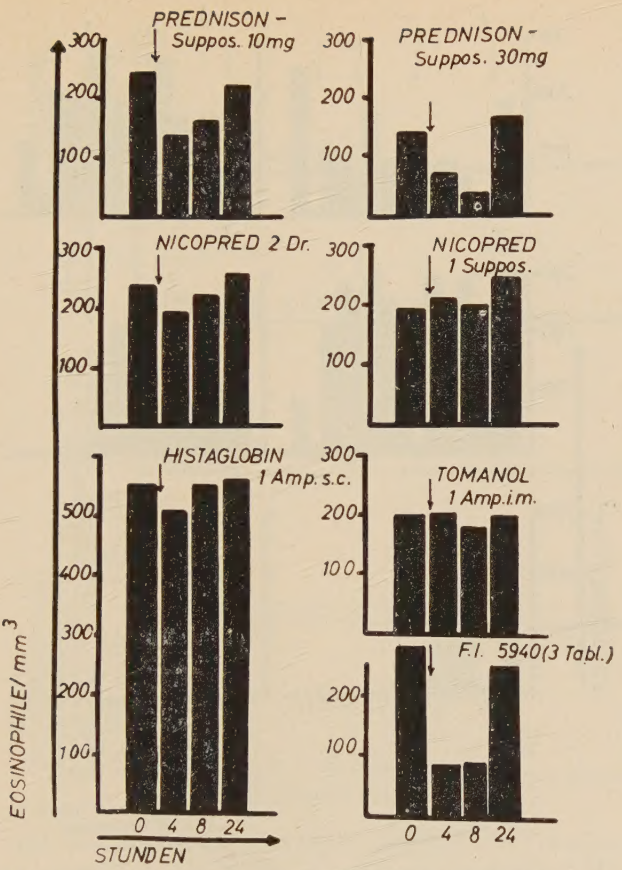

Abb. 1: Eosinopenische Wirkung verschiedener Antiphlogistica mit und ohne Glucocorticoidzusatz bei oraler und rectaler Applikation. — Eosinopenische Wirkung eines Kombinationspräparates aus Prednison und einem Anabolicum (orale Applik.).

der ersten Anwendung. Die iv. Infusion von 40 IE ACTH als Acethropan führte zu einem signifikanten eosinopenischen Effekt bereits nach 4 h, das Maximum der Wirkung wurde nach 8 h beobachtet. Auch der 24-h-Mittelwert war mit einem P von 0,02 noch signifikant. Bei drei Fällen zeichnete sich dieser geringe Depoteffekt sogar deutlich ab. Die tägliche parenterale oder orale Anwendung verschiedener Dosen von Glucocorticoiden ergab bei 15 über längere Zeit beobach-

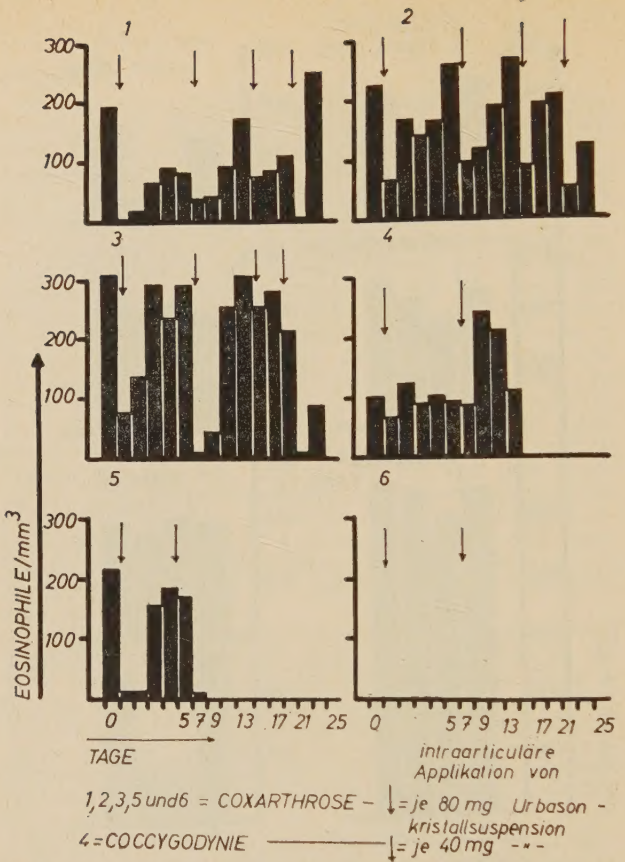

Abb. 2: Eosinophilenkontrollen im Ablauf einer Behandlung mit 6-α-Methylprednisolonacetat (intraartikuläre Applikation).

teten Fällen jeweils eine temporäre Abnahme der Eosinophilenzahlen, die einige Tage anhielt. Lediglich bei zwei Fällen hielt der eosinopenische Effekt über eine Woche an. Wurde das Präparat wie im Falle 6 und 12, sowie 13 und 15 gewechselt, so trat trotz etwa gleicher Dosen ein erneutes Absinken der Eosinophilen im peripheren Blut auf. Beim Fall 12 konnte sogar, trotz einer einmonatigen Therapie mit Prednisolon nach ACTH noch ein deutliches Absinken der Eosinophilen beobachtet werden. Nach 50tägiger Behandlung mit 10—40 mg Prednisolon täglich war der

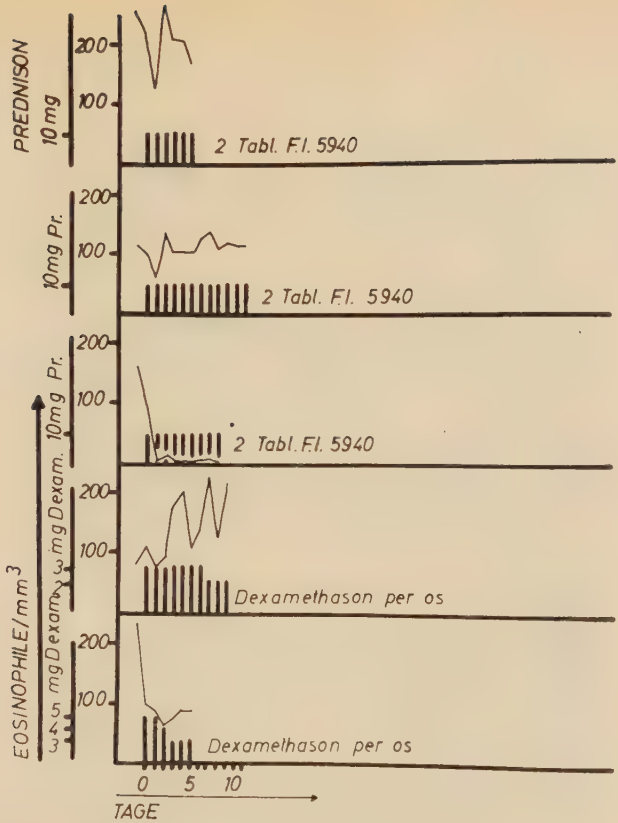

Abb. 3: Kontrollen der Eosinophilen im Ablauf einer Behandlung mit Glucocorticoiden.

eosinopenische Effekt nach ACTH sogar noch ausgeprägter.

Diskussion

Bereits im Rahmen früherer Untersuchungen konnte die unterschiedliche Resorption verschiedener Dexamethason- und Prednisolonester nach rectaler Applikation nachgewiesen werden [117]. Es zeigte sich, daß die Art des Esters die Menge und Geschwindigkeit der Resorption bestimmt. Obwohl nur wasserlösliche Ester geprüft worden waren, fanden sich deutliche Unterschiede bezüglich der resorbierten Menge. Dies weist erneut darauf hin, daß die Wasserlöslichkeit

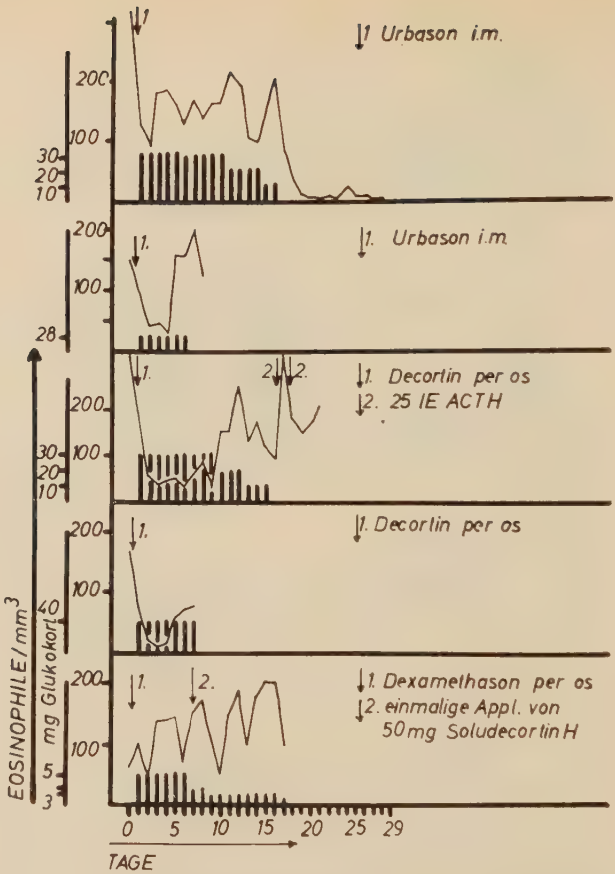

Abb. 4: Kontrollen der Eosinophilen im Ablauf einer Behandlung mit Glucocorticoiden.

nicht allein bestimmend für die Resorption eines Esters sein kann [vgl. auch 113—116]. Während nun die freien Alkohole, etwa von Prednisolon, Prednison oder Dexamethason, bei im. oder ip. Applikation einen gewissen Depoteffekt entfalten [116], kommt es bei rectaler Anwendung des unveresterten Prednisons zu einer relativ rasch einsetzenden eosinopenischen Wirkung. Im Zusammenhang mit chromatographischen Untersuchungen zeigen diese Befunde, daß der freie Alkohol eines Glucocorticoides von der Schleimhaut des Dick-

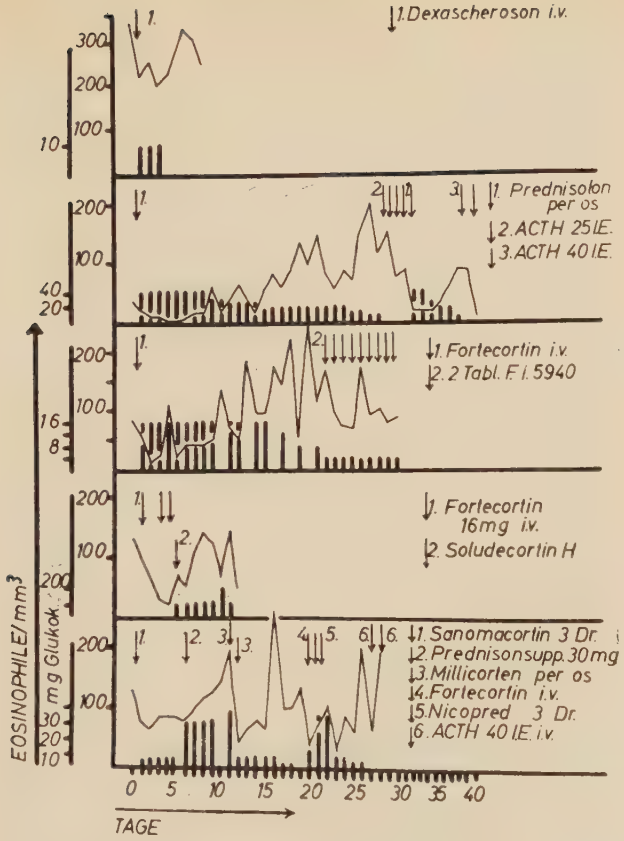

Abb. 5: Kontrollen der Eosinophilen im Ablauf einer Behandlung mit Glucocorticoiden.

darms sehr gut resorbiert werden kann. Der Einfluß derartiger Steroide auf die Eosinophilenzahlen ist hierbei von der Dosis abhängig. So kommt es nach 10 mg Prednison rectal zu einem Eosinophilensturz um annähernd 50% innerhalb von 4 h. Mengen von weniger als 10 mg reichen dagegen weder bei rectaler noch bei oraler Applikation aus, um einen merklichen Eosinophilenabfall hervorzurufen. Die nach 30 mg Prednison rectal beobachteten Veränderungen der Eosinophilen-Mittelwerte entsprechen annähernd dem cosinopenischen Effekt nach iv. oder im. Applikation.

Es lassen sich im übrigen keine Unterschiede bzgl. der Resorption des freien Alkohols des Prednisons zwischen Versuchspersonen mit normaler Rectumschleimhaut und Patienten mit einer Colitis feststellen [89, 106]. Dies stimmt mit der Annahme überein, daß der Therapieerfolg rectaler Glucocorticoid-Infusionen weniger auf Lokaleffekten [61, 66, 96, 97] als vielmehr auf einer Allgemeinwirkung beruht [117]. Offenbar hemmen Schleimhautläsionen des Darmes nicht die Resorption der Glucocorticoide. Damit bestehen gewisse Parallelen zur Haut, die bei Läsionen sogar eine vermehrte Aufnahme von Steroidsalben gestattet. Normale, unverletzte Haut soll dagegen kaum Steroide passieren lassen.

Neben den Glucocorticoiden spielen die Antiphlogistica, insbesondere für die Langzeitbehandlung, bei bestimmten Indikationen, eine wesentliche Rolle. Verschiedentlich wurde als Wirkungsmechanismus der Pyrazolon-Derivate und anderer Antiphlogistica eine Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems angenommen [6, 16, 17, 23, 27, 45, 46, 52, 59, 60, 70, 72, 73, 78, 90, 108]. Phenylbutazon bewirkt außerdem eine Verzögerung des Abbaues im Ring A des Steroidkerns [1, 10, 12, 14, 22, 25, 28, 29, 44, 47, 53, 54, 55, 65, 87, 91, 92, 107, 109]. Wie jedoch die Untersuchungsergebnisse mit einem Mischpräparat aus 4-Monoisopropylamino-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (Isopyrin) und 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butylpyrazolidin (Phenylbutazon) gezeigt haben, reicht die eventuelle Wirkung auf das Endokrinium nicht aus, um merkliche Veränderungen der Eosinophilenzahlen beim Menschen hervorzurufen. Das Gleiche gilt, wie wir zeigen konnten, auch für das Nicotinsäureamidophenyldimethylpyrazolon, das die eosinopenischen Effekte des Prednisons nicht verstärkt hat. Obwohl im Tierversuch für Testosteron eosinophilensteigernde Wirkungen beschrieben sind [88], ändert eine gleichzeitige Applikation von Anabolica und Glucocorticoiden nicht die eosinopenischen Effekte des Prednisons beim Menschen. Die negative Stickstoffbilanz nach Prednison läßt sich dagegen allein durch die Zugabe von Anabolica ausgleichen [118]. Ebensowenig wie ihre Wirkung auf die Eosinophilen wird im übrigen auch der Antiphlogismus der Glucocorticoide durch Anabolica beeinflußt.

In früheren Untersuchungen konnten wir bereits Beiträge zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus eines Histamin-γ-Globulin-Komplexes liefern, wobei eine Beteiligung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems im Sinne eines unspezifischen Reizkörpereffektes unwahrscheinlich erschien [81a]. Als Ergänzung

zu den früheren tierexperimentellen Untersuchungen fand sich nun beim Menschen kein Anhalt für eine Aktivierung der Nebennierenrinde. Dies konnte im übrigen auch an Hand von Kontrollen der neutralen 17-Ketosteroide und der 17-ketogenen Steroide im Harn bestätigt werden. Im Ablauf einer Behandlung mit Histaglobin kam es zu keinem Anstieg der beiden Steroidgruppen im Urin dieser Patienten*).

Die Anwendung von 40 IE ACTH als Acethropan hatte, gemessen an den Eosinophilenzahlen, gegenüber der früher untersuchten Gruppen mit 25 IE dieses Präparates [81, 117] eine verstärkte Wirksamkeit gezeigt. Damit empfiehlt es sich, für den ACTH-Test 40 IE statt 25 IE zu verwenden, um eine maximale Anregung der Nebennierenrinde zu erhalten. Mengen von über 40 IE hatten nach unseren Erfahrungen keine weitere Steigerung des eosinopenischen Effektes, aber auch keinen weiteren Anstieg der 17-Hydroxycorticosteroide im Plasma und der 17-ketogenen Steroide im Harn zur Folge.

Die im Ablauf einer Langzeittherapie beobachteten Veränderungen der Eosinophilenzahlen im peripheren Blut [80, 81, 117] lassen sich in zwei Phasen einteilen. Die zunächst nach Glucocorticoid-Applikation auftretende Eosinopenie wurde verschiedentlich auf die Abwanderung von eosinophilen Leukocyten in das Gewebe zurückgeführt [33]. Eine Bildungshemmung erschien unwahrscheinlich [23, 30, 34]. Ebenso wird eine Ausschwemmungshemmung verneint [31]. Verschiedentlich führt man diesen Soforteffekt nach Verabreichung von Cortison-Derivaten auch auf die katabolen Eigenschaften der Glucocorticoide zurück [20, 24, 67, 111, 112]. Gegen die Annahme einer Korrelation zwischen dem Katabolismus von Glucocorticoiden und dem eosinopenischen Effekt spricht jedoch die bereits erwähnte Tatsache, daß trotz eines Ausgleiches der katabolen Effekte durch gleichzeitige Anabolica-Applikation die Eosinopenie nicht verhindert werden kann. Der kurzfristige eosinopenische Effekt mancher Glucocorticoide könnte im übrigen auch mit der relativ kurzen Lebensdauer der ausgeschwemmten Eosinophilen zusammenhängen, die nach Esselier u. Wagner [21] ein bis zwei Tage beträgt. Die neugebildeten Eosinophilen sind vielleicht gegen das gleiche Glucocorticoid resistenter. Ähnliche Beziehungen finden sich auch im Lymphgewebe, insbesondere bei lymphatischer Leukämie, wobei vermehrt Abbauenzyme gegen ein appliziertes Cortison-Derivat gebildet werden können. Der im Ablauf einer Therapie mit Prednisolon oder Dexamethason beobachtete Wiederan-

*) Unveröffentlicht.

stieg der eosinophilen Leukocyten im peripheren Blut dürfte schließlich auf einer vermehrten Mobilisierung gegenregulatorischer Faktoren beruhen. Da eine Langzeitapplikation von Glucocorticoiden außerdem die Histamin-Synthese hemmt und die Elimination dieses biogenen Amins beschleunigt, ist nicht anzunehmen, daß der Wiederanstieg der Eosinophilen mit dem Histamin-Stoffwechsel zusammenhängt.

Schließlich bewirkten intraartikuläre Injektionen von 40—80 mg Methylprednisolonacetat — im Gegensatz zu 200 mg Prednisolon-trimethylacetat — eine Eosinophilensenkung, die meist einige Tage anhielt. Intraarterielle Injektionen des Trimethylacetatesters führten lediglich zu einem geringen eosinopenischen Effekt. Die längere klinische Wirkungsdauer des Prednison-trimethylacetats dürfte somit nicht allein von der Dosis, sondern insbesondere von der Resorptionsgeschwindigkeit und damit dem jeweils im Gelenk verbleibenden Steroidanteil abhängig sein.

Zusammenfassung

Der freie Alkohol des Prednisons wird auch bei der rectalen Applikation sehr gut resorbiert, wobei bereits Mengen von 10 mg eine deutliche eosinopenische Wirkung entfalten. Die Abnahme der Eosinophilen ist hierbei von der Dosis abhängig. Mengen unter 10 mg führen zu keinem signifikanten Eosinophilenabfall bei Gruppen von jeweils 10 Versuchspersonen. Die Anwendung von Histaglobin sowie Pyrazolon-Derivaten verändert den Tagesrhythmus der Eosinophilenzahlen nicht.

Die gleichzeitige Applikation von Anabolica hat keinen Einfluß auf den eosinopenischen Effekt von Prednison. Hohe Dosen von 6-α-Methylprednisolonacetat bewirken bei intraartikulärer Injektion einen kurz dauernden eosinopenischen Effekt bei klinischer Depotwirkung des Präparates. Eine Langzeitbehandlung mit verschiedenen Glucocorticoiden in unterschiedlicher Dosierung hat nur ein temporäres Absinken der Eosinophilen zur Folge, wobei der Wechsel des Präparates, ebenso wie in einigen Fällen eine ACTH-Applikation, eine erneute Abnahme der eosinophilen Granulocyten bewirkt. Die Ergebnisse werden diskutiert.

Summary

Comparative Studies of the Eosinopenic Effects of Antiphlogistic Substances

The free alcohol of prednisone is excellently absorbed even after rectal administration. Quantities of

as little as 10 mg had an unequivocal eosinopenic effect. The drop in eosinophils was dependent on dosage. Quantities below 10 mg did not produce any significant decrease in eosinophils in test groups of 10 subjects each. Administration of histaglobin or pyrazolone derivatives had no influence on the daily rhythm of eosinophil fluctuation.

Simultaneous administration of anabolic agents had no influence on the eosinopenic effect of prednisone. High doses of 6-α-methylprednisolone acetate, when given by intra-articular injection, had a brief eosinopenic effect with clinical repository action of the preparation. Long-term treatment with several glucocorticoids in varying dosages produced only a transitory decline in eosinophil numbers. A change of preparation as well as — in some cases — the administration of ACTH caused further decrease in eosinophil granulocytes. The results are discussed.

Literatur

[1] Agolini, G., Bertelli, A., Cavicchini, G., Boll. Soc. ital. Biol. sper. **28**, (1952)
[2] Anderson, E., Acta Allerg. **10**, 246 (1956)
[3] Archer, R. K., J. Path. Bact. **74**, 387 (1957)
[4] Aschkenasy, A., Sang **28**, 389 (1957)
[5] Basu Malik, K. C. and Bhattacharga, D. K., J. Ind. Med. Ass. **33**, 260 (1959)
[6] Bazzi, U. u. Causi, N., Boll. Soc. Ital. Biol. sper. **29** (1953)
[7] Benhamon, E. u. Mercier, Presse méd. **48**, 66 (1940)
[8] Bergner, W. u. Lang, F.J., Verh. dtsch. Kongr. inn. Med. **42**, 367 (1930)
[9] Bloom, M. L. and Wislocki, G. B., Blood **5**, 79 (1950)
[10] Braun, H., Arch. int. Pharmacodyn. **101**, 381—397 (1955)
[11] Businco, W. S., Biol. Rev. **27**, 153 (1952)
[12] Chiti, E., Astengo, F., Arch. E. Maragliano Pat. Chin. **11**, 153—156 (1955)
[13] Code, Ch. F., Harvard Mem. **2**, 292 (1953)
[14] Costa, E., Ferrari, W., Arch. int. Pharmacodyn. **104**, 113—119 (1955)
[15] Danielli, J. F., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. **14**, 32 (1950)
[16] Domenjoz, R., Ann. Univ. Saraviensis **1**, 317—344 (1953)
[17] Domenjoz, R., Theobald, W., Stenger, E. G., Mörsdorf, K., Arch. int. Pharmacodyn. **103**, 341—352 (1955)
[18] Ehrlich, W. E., in Handb. d. Allg. Pathol., hg. v. F. Büchner, E. Letterer u. Roulet, F., Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg **7**, 1. Teil 80 (1956)
[19] Ehrlich, P., Arch. Anat. Physiol. 571 (1879)
[20] Engel, F. L., Amer. J. Med. **10**, 556 (1951)
[21] Esselier, A. F., Wagner, K. F., Schweiz. med. Wschr. **82**, 526 (1952)
[22] Feeney, G. C., Carlo, P., J. Pharmacol. exp. Ther. **114**, 299—305 (1955)
[23] Fellinger, K., Ferstl, A., Leonhartsberger, F., Schmid, J., Med. Klin. **46**, 976 (1951)
[24] Fruhmann, G. J. and Gordon, A. S., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.J. **82**, 162 (1953)
[25] Gaglio, M., Mazzone, O., Leonardi, O., Boll. Soc. ital. Biol. sper. **29**, 1865—1867 (1954)

[26] Gerdick, P., Zbl. allg. Path. **95**, 486 (1956)
[27] Gialdroni, G., Grassi, C., Boll. Soc. ital. sper. **28**, 1580—1585 (1952)
[28] Goddijn, J. P., Noach, E. L., Arch. int. Pharmacodyn. **109**, 121—126 (1957)
[29] Good, T. A., Kelley, V. C., Arth. Rheum. **1**, 435—453 (1958)
[30] Gordon, A. S., Proc. Eosin. Conf., Bar Harbor 1952
[31] Gordon, A. S., Ann. N. J. Acad. Sc. **59**, 907 (1955)
[32] Graham, H. T., Lowig, O. H., Wheelwright, F., Lenz, M. A. and Parish, H. H., Blood **10**, 467 (1955)
[33] Gross, R., Symp. Hypophyse-Nebennieren Freiburg (1952)
[34] Gross, R. u. Siecke, U., Klin. Wschr. **30**, 456 (1952)
[35] Gross, R., Habil. Schrift Marburg 1954
[36] Gross, R., Acta haemat. **11**, 1 (1954)
[37] Gross, R., Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **60**, 821 (1954)
[38] Gross, R. u. Schmidt, G. H. H., Klin. Wschr. **32**, 245 (1954)
[39] Gross, R., Dtsch. med. Wschr. **82**, 507 (1957)
[40] Gross, R., Physiol. u. Physiopath. d. weißen Blutzellen hg. v. H. Braunsteiner, G.-Thieme-Verlag, Stuttgart 1959, 18
[41] Gutig, H., Arch. mikr. Anat. **19**, 629 (1907)
[42] Halberg, F., Jacks. Mem. Labor. Sympos. 1952
[43] Halberg, F. and Chaudhry, A. P., Am. J. Physiol. **199**, 807—808 (1960)
[44] Hallbauer, F., Heite, H., J. Med. exp. **1**, 276—281 (1959)
[45] Hartmann, M., Diss. München 1959
[46] Heilmeyer, L., Harwerth, H. G., Doxie, J., Krauss, R., Arzneim.-Forsch. **3**, 161—175 (1953)
[47] Heiner, K. H., Heite, H.-J., Klin. Wschr. **36**, 370—372 (1958)
[48] Henschen, G., Dtsch. Zschr. Chir. **243**, 1 (1934)
[49] Herbert, P., de Vries, J. A. and Rose, B., J. Allergy **21**, 12 (1950)
[50] Hungerford, G. F. and Karson, E. F., Blood **16**, 5 (1960)
[51] Josey, A. J. u. Lawrence, Fol. haemat. **48**, 303 (1932)
[52] Karandikar, K., Gulati, O. D., J. med. Soc. Univ. Baroda **6**, 85—91 (1957)
[53] Kersten, H. u. Staudinger, H. J., Klin. Wschr. **34**, 523—525 (1956)
[54] Kersten, H. u. Staudinger, H. J., Z. Rheumaforsch. **16**, 259—265 (1957)
[55] Korus, W., Schriefers, H., Dirscherl, W., Arzneim.-Forsch. **6**, 596—598 (1956)
[56] Kovacs, A., Experientia (Basel) **6**, 349 (1950)
[57] Laves, W., Acta haemat. **3**, 122 (1950)
[58] Litt, M., Blood **16**, 3 (1960)
[59] Mathies, H., Ärztl. Praxis, Sonderausg. **4**, 79 (1959)
[60] Mathies, H., Z. Rheumaforsch. **18**, 205—211 (1959)
[61] Matts, F. S. G., Lancet 517 (1960)
[62] Mc Dowell, R. J. S., Acta allerg. Suppl. **3**, 7 (1953)
[63] Mitchell, Ph. H., Textbook of Biochemistry, New-York 1950
[64] Morissey, J. F. and Gibbs, G. M., Arch. of Intern. Med. **107**, 95—99 (1961)
[65] Mörsdorf, K., Arch. int. Pharmacodyn. **102**, 249—265 (1955)
[66] Patterson, M. and Mc Gioney, J., Gastroenterology **36**, 480 (1959)
[67] Pearson, O. H. and Eliel, L. P., Recent. Progr. Horm. Res. N.J. **6**, 373 (1951)
[68] Pepper, H. and Lindsay, S., Surgery, Gynecology and Obstetrics **110**, 319 (1960)
[69] Pepper, H. and Lindsay, S., Proceed. of the Society for Exp. Biol. and Med. **104**, 145—147 (1960)

[70] Petersen, P. V. u. Weidmann, H., Acta pharmacol. **11**, 103 (1955)
[71] Pfeiffer, E. F., Schütz, J. u. Schöffling, K., Zschr. exper. Med. **119**, 347 (1952)
[72] v. Rechenberg, H. K., Helv. med. Acta **18**, 429 (1951)
[73] v. Rechenberg, H. K., Butazolidin, G. Thieme-Verlag Stuttgart 1961, 41—43
[74] Rohr, K., Das menschl. Knochenmark, Stuttgart 1949
[75] Rud, F., Acta psychiatr. neur. Suppl. **90** (1947)
[76] Samter, M., Blood **4**, 217 (1949)
[77] Samter, M., Kofoed, M. A. and Peiper, W., Blood **8**, 1078 (1953)
[78] Schaposnik, F., de Falco, J. C., Pren. méd. argent. **43**, 510—512 (1956)
[79] Scheiffarth, F. u. Zicha, L., Medizinische Nr. **42**, 1652 (1958)
[80] Scheiffarth, F. u. Zicha, L., Medizinische Nr. **38**, 1737 (1959)
[81] Scheiffarth, F., Zicha, L. u. Förster, W., Arzneim.-Forsch. **11**, 602 (1961)
[81a] Scheiffarth, F., Zicha, L., Schott, G., Schmid, E., Alms, U., Arzneim.-Forsch. **11**, 595 (1961)
[82] Schilling, V., Das Blutbild, Jena 1943
[83] Schlecht, H., Dtsch. Med. Wschr. **70**, 189 (1944)
[84] Schmid, E., Scheiffarth, F. u. Zicha, L., I. Internat. Endokrinologenkongreß Kopenhagen, 18.—23. 7. 1960
[85] Schmidt-Weyland, P., Med. Klin. **2**, 1767 (1925)
[86] Schoberth, H., Zicha, L. u. Mitarb., unveröffentlicht
[87] Schulz, W., Stenger, E. G., Ann. Univ. Saraviensis 288—293 (1955)
[88] Schweizer, M., Endocrinology **59**, 6, 642—645 (1956)
[89] Spencer, J. A., Kirsner, J. B. and Palmer, W. L., Proceed. of the Soc. for Exper. Biol. and Med. **103**, 74—77 (1960)
[90] Stamm, H., Triebold, H., Schweiz. med. Wschr. **87**, 766—770 (1957)
[91] Stenger, E. G., Mörsdorf, K., Domenjoz, R., Dtsch. med. J. **6**, 574 (1955)
[92] Theobald, W., Domenjoz, R., Arch. int. Pharmacodyn. **104**, 453—461 (1956)
[93] Thorn, G. W., Forsham, P. H., Pranty, F. T. G., Hills, A. G., J. Amer. Med. Ass. **137**, 1005 (1948)
[94] Thorn, G. W. u. Mitarb., J. Amer. Med. Ass. **137**, 1015 (1948)
[95] Thorn, G. W., Jenkins, D. and Leidlaw, C., Conf. Ass. Am. Phys., ref. Schweiz. med. Wschr. **83**, 567 (1953)
[96] Truelove, S. C., The Practitioner **185**, 659 (1960); Brit. Med. J. II, 1265 (1956); I, 1437 (1957; I, 464 (1960)
[97] Truelove, S. C. and Witts, L. J., Brit. Med. J. I, 387 (1959)
[98] Turchin, J. and Kaun v. Kien, Sang **20**, 60 (1949)
[99] Undritz, E., Fol. haemat. **65**, 195 (1942)
[100] Vanha-Perttula, T. P. J., Acta endocrinologica **35**, 585—593 (1960)
[101] Vaughn, J., J. Path. Bact. **64**, 91 (1952)
[102] Vercauteren, R., Bull. Soc. chim. biol. **33**, 522 (1951)
[103] Vercauteren, R., Enzymologica **14**, 340 u. 369 (1951)
[104] Vercauteren, R., Bull. Soc. chim. biol. **33**, 532 (1951)
[105] Videbaek, A., Acta endocrin. **9**, 37 (1952)
[106] Wade, L. E., Slater, J. D. H., Keuie, A. E., Holliday, M. E., J. Clin. endocrinol. **19**, 444 (1959)
[107] Weidmann, H., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **225**, 342 (1955)
[108] Wilhelmi, G., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **222**, 169 (1954)
[109] Wilhelmi, G., Schweiz. med. Wschr. **88**, 185—188 (1958)

[110] Witte, S. u. Schricker, K. Th., in: Klin. Lab. diagn., hg. v. N. Henning, Verlag Urban & Schwarzenberg, München u. Berlin 1959, 138
[111] Zicha, L., Scheiffarth, F. u. Schmid, E., I. Internat. Endokrinologenkongreß Kopenhagen, 18. 7. — 23. 7. 1960
[112] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Engelhardt, M., Dtsch. Arch. klin. Med. **206**, 415 (1960)
[113] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Koschera, H., Graf, N., Arzneim.-Forsch. **10**, 728 (1960)
[114] Zicha, L., Schmid, E., Graf, N., Koschera, H., Arzneim.-Forsch. **10**, 831 (1960)
[115] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Weschta, W., Arzneim.-Forsch. **10**, 880 (1960)
[116] Zicha, L., Therapie d. Gegenw. **100**, 231 (1961)
[117] Zicha, L., Scheiffarth, F. u. Grau, E., Arzneim.-Forsch. **11**, 606 (1961)
[118] Zicha, L., Vortrag Neapel 14.—17. 9. 1961, II. Internat. Chemotherapiekongreß

Für die Verff.: Dr. L. Zicha, Medizinische Universitätsklinik, 852 Erlangen, Krankenhausstr. 12

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger. Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf i. W. Ruf: Aulendorf (07525) 431. — Druck. Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau. **Bezugsbedingungen:** Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 33,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 6,— DM einschl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 72,— DM pro Jahr.

Lebenslauf

Am 8. April 1939 wurde ich in Dresden als Tochter des Facharztes für Hautkrankheiten, Dr. med. Hans Reiche, und seiner Ehefrau Dora, geb. Schönlein, geboren. Von 1945 bis 1953 besuchte ich die Grundschule Dresden, anschließend die Martin-Andersen-Nexö-Oberschule Dresden, an der ich im Juli 1957 das Abitur ablegte. Am 22. Oktober 1957 erhielt ich die Erlaubnis zum ständigen Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland, legte im März 1958 die Ergänzungsprüfung für SBZ-Abiturienten an der Löbleinschule in Nürnberg ab und begann im Sommersemester 1958 an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen mit dem Studium der Medizin. An dieser Hochschule bestand ich im Juli 1960 die ärztliche Vorprüfung, verbrachte dort die klinischen Semester und bestand am 25. 2. 1964 das Staatsexamen.